

10/537629

BUNDE REPUBLIK DEUTSCHLAND

03 JUN 2005

EP03/13279



REC'D 11 FEB 2004

WIPO PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 57 358.1

Anmeldetag: 09. Dezember 2002

Anmelder/Inhaber: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
Leverkusen/DE

Bezeichnung: Substituierte Pyrrole

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 25. September 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag


Brosig

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Substituierte Pyrrole

Die Erfindung betrifft substituierte Pyrrole und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder
5 Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegaloviren.

DE-A 197 17 898 beschreibt substituierte Pyrrole als Zusatzmittel für Fotografisches Aufzeichnungsmaterial.

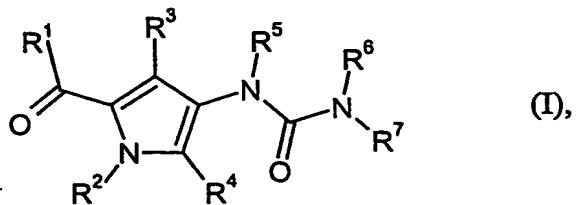
10 Distamycin Derivate (vier über Amid- oder Harnstoff-Gruppen verknüpfte Pyrrole) werden unter anderem in Possati, L. et al., *Clinical & Experimental Metastasis* 1999, 17(7), 575-582, Manetti, F. et al., *Journal of Computer-Aided Molecular Design* 2000, 14(4), 355-368 und Turpin, J. A. et al., *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 15 2000, 10(12), 1899-1909 als anti-HIV wirksame Verbindungen beschrieben.

Auf dem Markt sind zwar strukturell andersartige, antiviral wirkende Mittel vorhanden, es kann aber regelmäßig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel für eine bessere und wirksame Therapie sind daher wünschenswert.

20 Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antiviraler Wirkung zur Behandlung von viralen Infektionskrankheiten bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

25 Überraschenderweise wurde gefunden, dass die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen substituierten Pyrrole antiviral hochwirksam sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel



in welcher

15 R^1 für $-OR^8$ oder $-NR^9R^{10}$ steht,

5 R^2 für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder Aryl steht,

10 wobei R^2 gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten
 R^{2-1} unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
Halogen, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl,
Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino, Aminocarbonyl, C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl, C_3 -
 C_8 -Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, C_6 - C_{10} -Aryl und 5- bis 10-
gliedriges Heteroaryl,

15 worin R^{2-1} gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl
substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig
voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen,
Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1 - C_6 -
Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl,
20 Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino, Aminocarbonyl und C_1 - C_6 -Alkylamino-
carbonyl,

25 wobei R^2 gleich Aryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten
 R^{2-2} unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1 - C_6 -
Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, Amino, C_1 -
 C_6 -Alkylamino, Aminocarbonyl, C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl, C_3 - C_8 -

Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, C₆-C₁₀-Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

5 R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen,

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen,

R⁷ für 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl steht,

10 wobei das Carbocyclyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy,

15 R⁸ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht,

20 wobei R⁸ gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R⁸⁻¹ unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, C₃-C₈-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, C₆-C₁₀-Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

25 20 worin R⁸⁻¹ gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl und C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

R⁹ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht,

30 wobei R⁹ gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten R⁹⁻¹ ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy,

Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedrige Heterocyclen, C₆-C₁₀-Aryl und 5- bis 10-gliedrige Heteroaryl,

und

15 R^{10} für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, C₆-C₁₀-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei R^{10} gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{10-1} unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C_1-C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl, Amino, C_1-C_6 -Alkylamino, Aminocarbonyl, C_1-C_6 -Alkylaminocarbonyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, C_6-C_{10} -Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

wobei R^{10} gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{10-2} unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl, Amino, C_1-C_6 -Alkylamino, Aminocarbonyl und C_1-C_6 -Alkylaminocarbonyl,

oder

10 R^9 und R^{10} bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 8-gliedrigen Heterocyclus der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann,

15 wobei der Heterocyclus substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C_1-C_6 -Alkoxy-carbonyl, Amino, C_1-C_6 -Alkylamino, Aminocarbonyl und C_1-C_6 -Alkylamino-carbonyl.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze, Solvate oder Solvate der Salze vorliegen.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

30 Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tautomere der Verbindungen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfundungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

5 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoësäure.

10

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclo-hexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

15

20 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

25

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkylcarbonyl und Alkoxy carbonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel

30

1 bis 6 („C₁-C₆-Alkyl“), vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlen-

stoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

5 Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Iso-
propoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxyl und n-Hexoxy.

10 Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-t-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

15 Alkylcarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Acetyl und Propanoyl.

Alkoxycarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxy-
carbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.

20 Alkylaminocarbonyl steht für einen Alkylaminocarbonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, tert.-Butylaminocarbonyl, n-Pentylaminocarbonyl, n-Hexylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-t-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylaminocarbonyl und *N*-n-Hexyl-*N*-methylaminocarbonyl.

30 Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Heteroatom gebunden sein. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl und Isochinolinyl.

10

Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

15

3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, carbocyclischen Rest mit 3 bis 12 Ringatomen. 3- bis 10-gliedriges, insbesondere 4- bis 8-gliedriges Carbocyclyl sind bevorzugt. Mono- oder bicyclisches Carbocyclyl ist bevorzugt. Die Carbocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Carbocyclyl-Reste sind bevorzugt. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cycloheptyl, Cycloheptenyl, Cyclooctyl, Cyclooctenyl, Cyclononyl, Cyclononenyl, Bicyclo[2.1.1]hexyl, Bicyclo[2.2.1]heptyl, Bicyclo[3.2.1]octyl, Bicyclo[2.2.2]octyl, Bicyclo[3.2.2]nonyl, Bicyclo[3.3.1]nonyl, Bicyclo[3.3.2]decyl, Bicyclo[4.3.1]decyl, Adamant-1-yl, Adamant-2-yl, Bicyclo[2.2.1]heptenyl, Bicyclo[2.2.2]octenyl und Bicyclo[3.2.2]nonenyl.

20

25

30

5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht im Rahmen der Erfindung für einen mono- oder bicyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Stickstoffatom des Heterocyclus verknüpft ist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Dihydrofuryl, Thiolanyl, Dioxolanyl, Pyrrolidinyl,

Pyrrolinyl, Tetrahydropyranyl, Dihydropyranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, 7-Oxabicyclo[2.2.1]heptanyl und 7-Oxabi-cyclo[2.2.1]hept-5-enyl.

5 Ein 4- bis 8-gliedriger Heterocyclus mit mindestens einem Ringstickstoffatom steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten oder partiell ungesättigten, monocyclischen Heterocyclus, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und über ein Ringstickstoffatom des Heterocyclus verknüpft ist. Bevorzugt ist ein 5- bis 7-gliedriger, gesättigter, monocyclischer N-Heterocyclus, der ein zweites Stickstoffatom oder ein Sauerstoffatom als weiteres Heteroatom enthalten kann. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Oxazolidinyl, Thiazolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Hexahydroazepinyl, Hexahydro-1,4-diazepinyl, Octahydroazocinyl.

15 Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod.

20 Ein Symbol * an einem Kohlenstoffatom bedeutet, dass die Verbindung hinsichtlich der Konfiguration an diesem Kohlenstoffatom in enantiomerenreiner Form vorliegt, worunter im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess) von mehr als 90 % verstanden wird (> 90 %ee).

25 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R^1 für $-OR^8$ oder $-NR^9R^{10}$ steht,

30 R^2 für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht,

wobei R^2 gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten R^{2-1} ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_5-C_7 -Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl,

5 worin R^{2-1} gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Phenyl oder Heteroaryl
substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig
voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen,
10 Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6 -
Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C_1-C_6 -Alkoxy carbonyl,
Amino, C_1-C_6 -Alkylamino, Aminocarbonyl und C_1-C_6 -Alkylamino-
carbonyl,

R^3 und R^4 für Wasserstoff stehen,

15 R⁵ und R⁶ für Wasserstoff stehen,

R⁷ für 6- bis 8-gliedriges Carbocyclyl steht,

wobei R⁷ gleich Carbocycll substituiert sein kann mit 0, 1, 2, 3 oder 4
Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend
C₁-C₆-Alkyl,

R^8 für C_1 - C_4 -Alkyl steht,

25 wobei R⁸ gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten R⁸⁻¹ unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino und C₁-C₆-Alkoxy,

R^9 für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht,

wobei R⁹ gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten R⁹⁻¹ ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy und Amino,

5 und

R¹⁰ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht,

10 wobei R¹⁰ gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten R¹⁰⁻¹ ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₅-C₇-Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl,

15 worin R¹⁰⁻¹ gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Phenyl oder Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl und C₁-C₆-Alkylamino-carbonyl.

20

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I),

in welcher

25

R¹ für -OR⁸ oder -NR⁹R¹⁰ steht,

R² für Wasserstoff oder Benzyl steht,

30 R³ und R⁴ für Wasserstoff stehen,

R^5 und R^6 für Wasserstoff stehen,

R^7 für Bicyclo[2.2.1]heptyl steht,

5 wobei Bicyclo[2.2.1]heptyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2, 3 oder 4 Methyl-Gruppen,

R^8 für Methyl oder Ethyl steht,

10 R^9 für Wasserstoff steht,

und

R^{10} für Wasserstoff oder Benzyl steht.

15

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 für $-OR^8$ und R^8 für Methyl oder Ethyl stehen.

20

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 für $-NR^9R^{10}$, R^9 für Wasserstoff und R^{10} für Wasserstoff oder Benzyl stehen.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^2 für Wasserstoff steht.

25

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^3 , R^4 , R^5 und R^6 für Wasserstoff stehen.

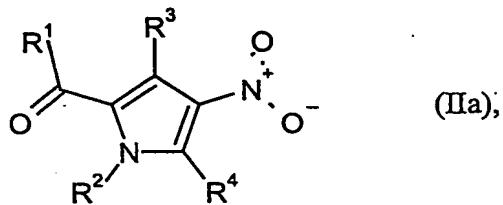
30

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^7 für Bicyclo[2.2.1]heptyl steht, wobei Bicyclo[2.2.1]heptyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2, 3 oder 4 Methyl-Gruppen.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wobei

5 nach Verfahren [A]

Verbindungen der Formel



10

in welcher

R¹ für -OR⁸ steht,

15 R⁸ für das für R⁸ in Formel (I) angegebene, gegebenenfalls substituiertes Alkyl steht, und

R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,

20 in der ersten Stufe mit einem Reduktionsmittel,

in der zweiten Stufe gegebenenfalls mit Verbindungen der Formel

X¹-R⁵ (III),

25

in welcher

R⁵ die oben angegebene Bedeutung hat, und

X^1 für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, steht

und in der dritten Stufe in Gegenwart eines Kohlensäurederivates mit Verbindungen

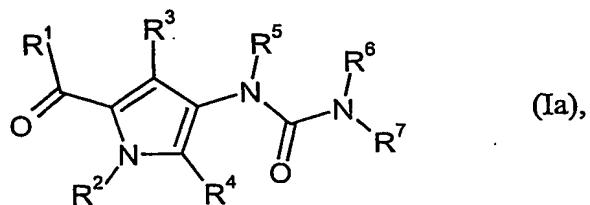
5 der Formel



in welcher

10 R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

zu Verbindungen der Formel



15

in welcher

R^1 für $-OR^8$ steht,

20 R^8 die gleiche Bedeutung wie in Formel (IIa) hat, und

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

25

oder

nach Verfahren [B]

Verbindungen der Formel (Ia)

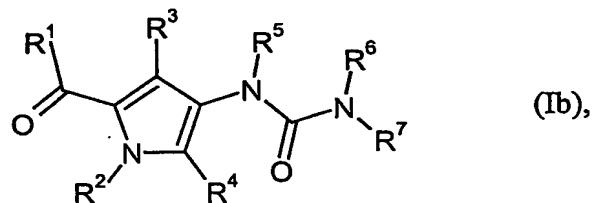
5

in welcher

R^8 für Methyl oder Ethyl steht,

10

in Gegenwart von Basen zu Verbindungen der Formel



in welcher

15

R^1 für $-OR^8$ steht,

R^8 für Wasserstoff steht, und

20

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

oder

25

nach Verfahren [C]

Verbindungen der Formel (Ib) mit Verbindungen der Formel

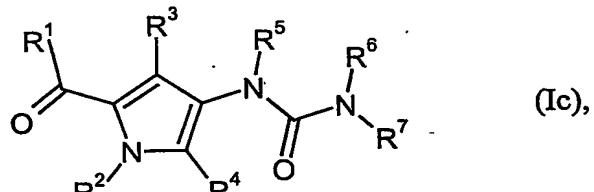


in welcher

5

R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart von Dehydratisierungsreagenzien zu Verbindungen der Formel



10

in welcher

R^1 für $-NR^9R^{10}$ steht, und

15

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^9$ und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

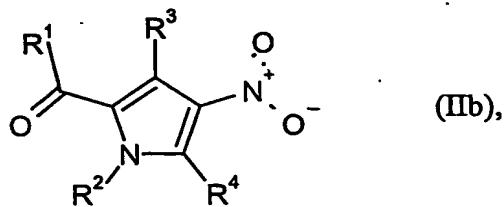
20

oder

nach Verfahren [D]

Verbindungen der Formel

25



(IIb),

in welcher

5 R¹ für -NR⁹R¹⁰ steht, und

R², R³, R⁴, R⁹ und R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung haben,

in der ersten Stufe mit einem Reduktionsmittel,

10

in der zweiten Stufe gegebenenfalls mit Verbindungen der Formel (III)

und in der dritten Stufe in Gegenwart eines Kohlensäurederivates mit Verbindungen der Formel (IV)

15

zu Verbindungen der Formel (Ic) umgesetzt werden.

Formel (I) umfasst die Verbindungen (Ia), (Ib) und (Ic).

20 Formel (II) umfasst die Verbindungen (IIa) und (IIb).

Die Verbindungen der Formel (III), (IV) und (V) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

25 Für Verfahren [A] und [D] gilt:

1. Stufe:

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck bis 3 bar.

Reduktionsmittel sind beispielsweise Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff, Ameisensäure/Triethylamin/Palladium auf Aktivkohle, Zink, Zink/Salzsäure, Eisen, Eisen/Salzsäure, Eisen(II)sulfat/Salzsäure, Natriumsulfid, Natriumdisulfid Natrium-dithionit, Ammoniumpolysulfid, Natriumborhydrid/Nickelchlorid, Zinndichlorid, Titantrichlorid oder Raney-Nickel und wässrige Hydrazin-Lösung, bevorzugt ist Raney-Nickel und wässrige Hydrazin-Lösung.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfaktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, im Falle von wasser-mischbaren Lösungsmitteln auch Gemische derselben mit Wasser, als Lösungsmittel ist bevorzugt Methanol, Ethanol, iso-Propanol oder im Falle von Raney-Nickel und wässrige Hydrazin-Lösung Tetrahydrofuran.

2. Stufe:

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -20°C bis 40°C bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Amide wie Natriumamid, Lithiumhexamethyldisilazid, Kaliumhexamethyldisilazid, Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie

Natriumhydrid, DBU oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Natriumamid, Lithiumhexamethyldisilazid, Kaliumhexamethyldisilazid oder Lithium-diisopropylamid.

5 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Ethylbenzol, Xylol, Toluol, bevorzugt Tetrahydrofuran oder Toluol.

10 3. Stufe:

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 40°C bei Normaldruck.

15 Kohlensäurederivate sind beispielsweise N,N-Carbonyldiimidazol, Phosgen, Diphosgen, Triphosgen, Chlorameisensäurephenylester oder Chlorameisensäure-4-nitrophenylester, bevorzugt ist N,N-Carbonyldiimidazol.

20 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylen-chlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, im Falle von wassermischbaren Lösungsmitteln auch Gemische derselben mit Wasser, bevorzugt ist Dimethylsulfoxid.

Für Verfahren [B] gilt:

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei
5 Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium-, Lithium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, bevorzugt Natriumhydroxid.

10

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylool, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, oder Gemische von Lösungsmitteln mit Wasser, als Lösungsmittel ist bevorzugt ein
15 Gemisch aus Ethanol und Wasser.

20

Für Verfahren [C] gilt:

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in
25 Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -70°C bis 40°C bei Normaldruck.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich hierbei beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexyl-
30 carbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid)

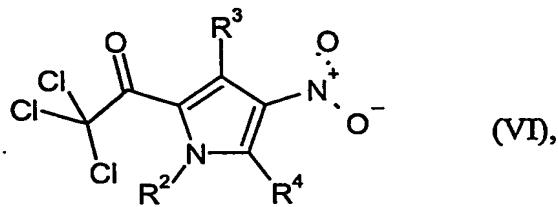
oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methylisoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxy-carbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutyl-chloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-methyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoro-borat (TPTU) oder O-(7-Aza-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenztriazol (HOEt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluoro-phosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen, mit Basen.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4- Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin, oder DBU, DBN, Pyridin, bevorzugt ist Triethylamin.

Vorzugsweise wird die Kondensation mit Carbonyldiimidazol durchgeführt.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylen-chlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen-glykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, im Falle von wassermischbaren Lösungsmitteln auch Gemische derselben mit Wasser, bevorzugt ist Dimethylformamid.

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

5

R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel

10

R^1 -H (VII),

in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

15

umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in

Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur

20 bis 40°C bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Kalium-tert.-butylat, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt sind Diisopropylethylamin und Triethylamin.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Di-

chlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen-glykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt ist Ethanol und Tetrahydrofuran.

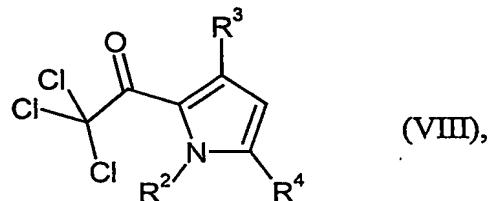
5

Die Verbindungen der Formel (VII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

10

Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

15



in welcher

20 R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,

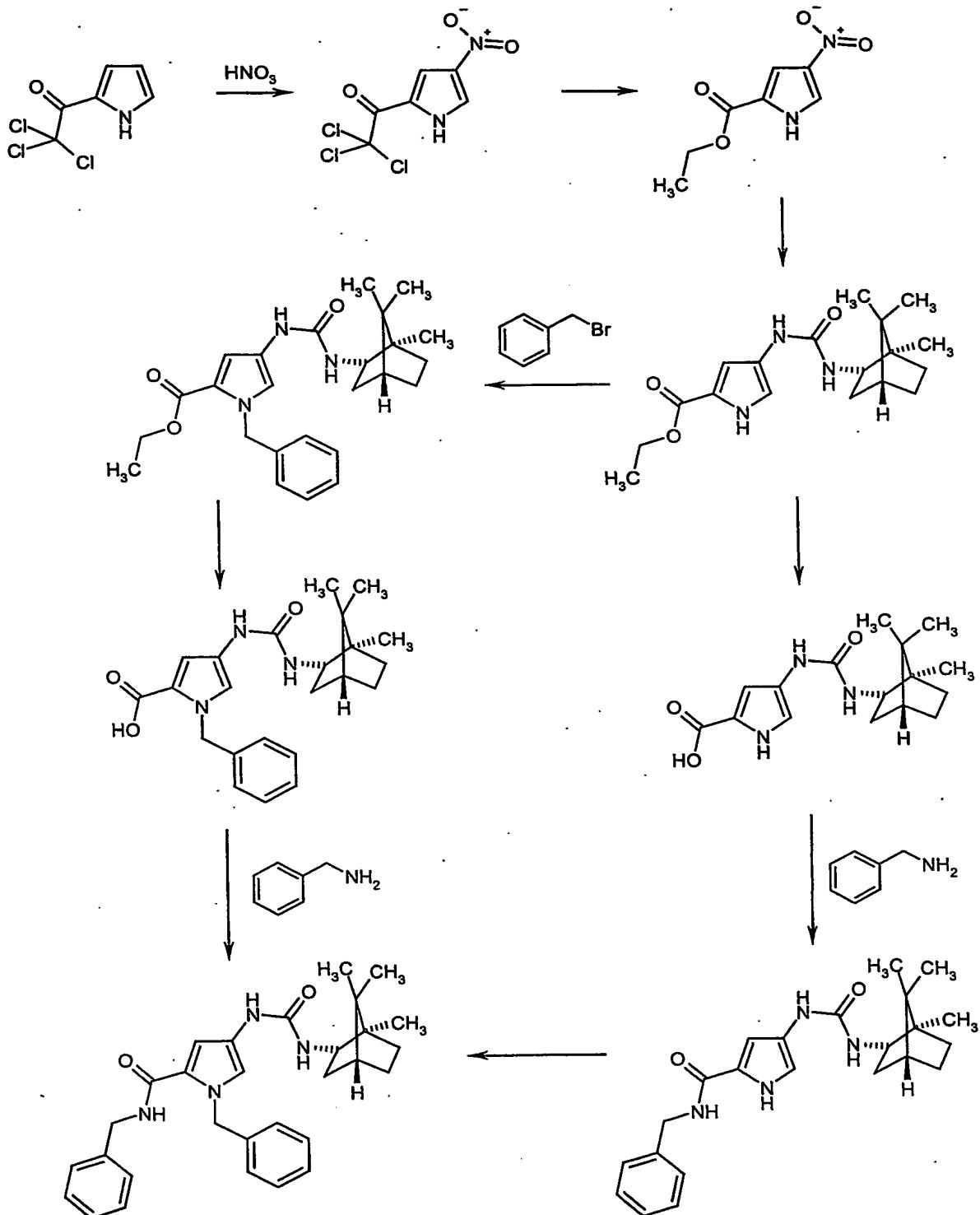
mit rauchender Salpetersäure, konzentrierter Salpetersäure, Nitriersäure oder anderen Mischungsverhältnissen von Schwefelsäure und Salpetersäure, gegebenenfalls in Acetanhydrid als Lösungsmittel, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -60°C bis 0°C bei Normaldruck, umgesetzt werden.

25

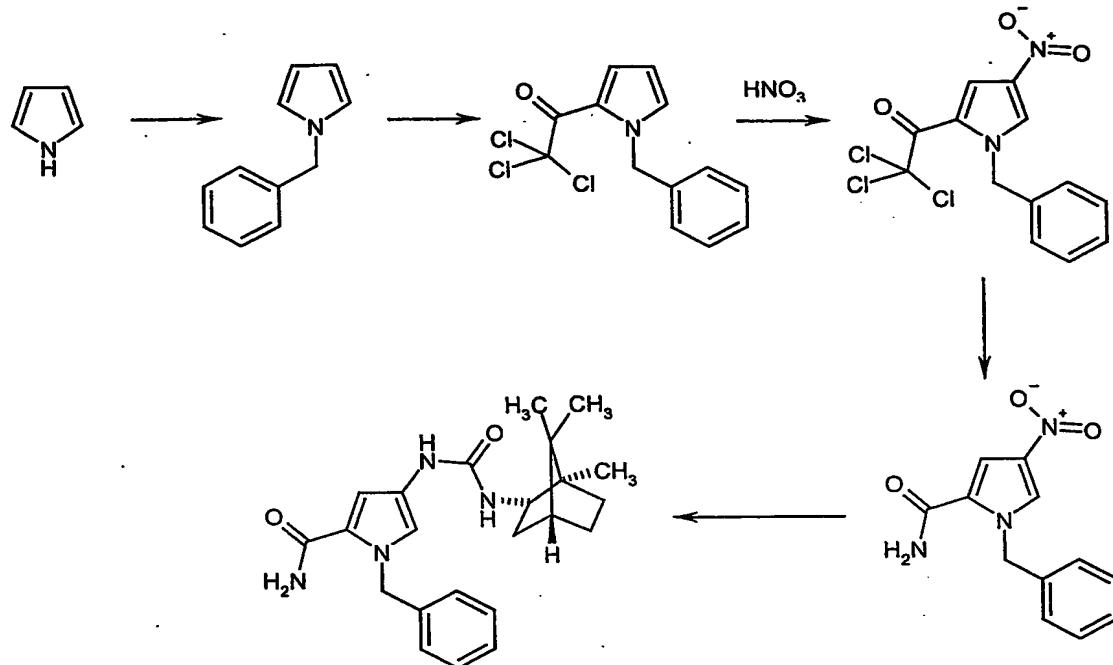
Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Einführung des Substituenten R^2 durch dem Fachmann bekannte Alkylierungsmethoden kann je nach Substitutionsmuster des Pyrrols an verschiedenen Stellen der Syntheseroute erfolgen.

Syntheseschema 1:



Syntheseschema 2:



Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, überraschendes Wirkspektrum. Sie zeigen eine antivirale Wirkung gegenüber Vertretern der Gruppe der Herpes viridae (Herpesviren), vor allem gegenüber Cytomegaloviren (CMV), insbesondere gegenüber dem humanen Cytomegalovirus (HCMV). Sie sind somit geeignet zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, vor allem von Infektionen mit Viren, insbesondere den vorstehend genannten Viren, und den dadurch hervorgerufenen Infektionskrankheiten. Unter einer Virusinfektion wird nachfolgend sowohl eine Infektion mit einem Virus als auch eine durch eine Infektion mit einem Virus hervorgerufene Krankheit verstanden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten, insbesondere Virusinfektionen, geeignet sind, verwendet werden.

Als Indikationsgebiete können beispielsweise genannt werden:

1) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei AIDS-Patienten (Retinitis, Pneumonitis, gastrointestinale Infektionen).

5

2) Behandlung und Prophylaxe von Cytomegalovirus-Infektionen bei Knochenmark- und Organtransplantationspatienten, die an einer HCMV-Pneumonitis, -Enzephalitis, sowie an gastrointestinale und systemischen HCMV-Infektionen oft lebensbedrohlich erkranken.

10

3) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei Neugeborenen und Kleinkindern.

4) Behandlung einer akuten HCMV-Infektion bei Schwangeren.

15

5) Behandlung der HCMV-Infektion bei immunsupprimierten Patienten bei Krebs und Krebs-Therapie.

20

Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet, die zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Infektionen mit einem Vertreter der Gruppe der Herpes viridae, besonders einem Cytomegalovirus, insbesondere dem humanen Cytomegalovirus, geeignet sind.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein und bei Bedarf auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen, insbesondere antiviralen Wirkstoffen wie beispielsweise Gancyclovir oder Acyclovir, zur Behandlung und/oder Prävention von Virusinfektionen, insbesondere von HCMV-Infektionen, eingesetzt werden.

30

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder

mehreren pharmakologisch unbedenklichen Träger- oder sonstigen Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als 5 Implantat.

10 Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

15 Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nicht überzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzüge versehene Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen und Aerosole.

20 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

25 Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhaltatoren, Nebulizer), Nasentropfen / -lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder 30 Implantate.

Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe (Exzipienten). Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

5 10 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 25 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

15 20 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

25 Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

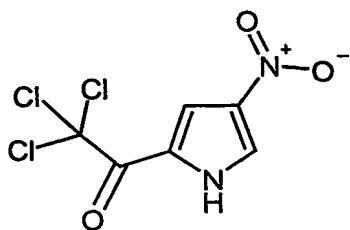
A. Beispiele

Verwendete Abkürzungen:

CD ₃ CN	Deuteroacetonitril
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin (Hünig Base)
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
h	Stunde
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithium-Diisopropylamid
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
proz.	prozentig
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran

AusgangsverbindungenBeispiel 1A

5 2,2,2-Trichlor-1-(4-nitro-1H-pyrrol-2-yl)ethanon



10 g (47 mmol) 2,2,2-Trichlor-1-(1H-pyrrol-2-yl)ethanon werden in 47.2 ml Acetanhydrid gelöst. Bei -50 bis -60°C werden 2.21 ml (47 mmol) 90%ige Salpetersäure zugetropft. Die Reaktionsmischung wird langsam auf 0°C erwärmt und dann 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Essigsäureethylester verdünnt und zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung und viermal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird mit einer Mischung aus 10 ml Diethylether und 20 ml Cyclohexan versetzt und 48 Stunden bei 5°C stehen gelassen.

Ausbeute: 5.2 g (43 % d. Th.).

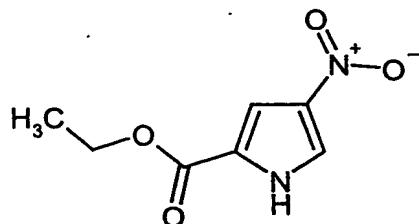
MS (ESI⁺): m/z = 256 (M+H)⁺

20 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 9.75 (s breit, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.8 (d, 1H) ppm.

Beispiel 2A

4-Nitro-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester

5



2.57 g (10 mmol) 2,2,2-Trichlor-1-(4-nitro-1H-pyrrol-2-yl)ethanon (Beispiel 1A) werden unter Argon in 50 ml absolutem Ethanol gelöst und mit 1.39 ml (10 mmol) Triethylamin versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 100 ml Wasser zugetropft und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt: 1 g Produkt.

Die Mutterlauge wird im Vakuum eingeengt und die dabei ausfallenden Kristalle abgesaugt: 0.5 g Produkt.

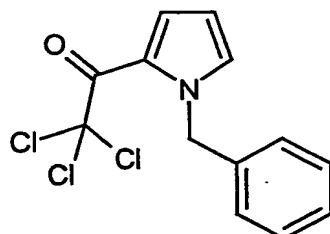
15 Ausbeute: 1.5 g (71 % d. Th.)

MS (ESI⁺): $m/z = 185$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 13.1$ (s breit, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.3 (q, 2H), 1.3 (tr, 3H) ppm.

Beispiel 3A

1-(1-Benzyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,2,2-trichlorethanon



5

60.55 g (333.3 mmol) Trichloracetylchlorid werden in 200 ml Dichlormethan gelöst. Dann wird eine Lösung von 52.4 g (333.3 mmol) 1-Benzyl-1H-pyrrol in 120 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur in 1 Stunde zugetropft. Es wird Argon durch den Kolben geleitet. Die Reaktionslösung wird über Nacht gerührt und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Methanol.

Ausbeute: 61.9 g (61 % d. Th.).

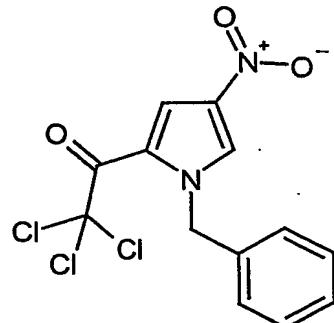
MS (ESI⁺): m/z = 302 (M+H)⁺

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): δ = 7.6 (dd, 1H), 7.2-7.4 (m, 3H), 7.15-7.05 (m, 3H),

15 6.3 (dd, 1H), 5.6 (s, 2H) ppm.

Beispiel 4A

1-(1-Benzyl-4-nitro-1H-pyrrol-2-yl)-2,2,2-trichlorethanon



20 30.26 g (100 mmol) 1-(1-Benzyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,2,2-trichlorethanon werden in 100 ml Acetanhydrid gelöst, auf -40°C gekühlt und bei -40°C mit 10 ml (200 mmol)

90 %iger Salpetersäure tropfenweise versetzt. Die Reaktionsmischung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 1 Stunde nachgerührt. Die Reaktionsmischung wird in 500 ml Eiswasser gegossen und 15 Minuten kräftig gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und in 150 ml Methanol ausgerührt und erneut abgesaugt. Diese abgesaugten Kristalle werden noch einmal in 50 ml Methanol ausgerührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

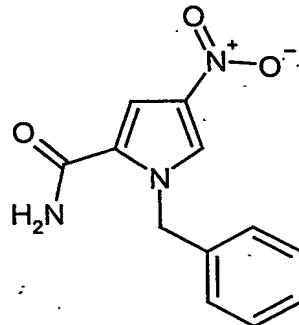
5 Ausbeute: 25.4 g (73 % d. Th.)

MS (ESI⁺): m/z = 347 (M+H)⁺

10 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 8.0 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 5.6 (s, 2H) ppm.

Beispiel 5A

1-Benzyl-4-nitro-1H-pyrrol-2-carboxamid



15

17.38 g (50 mmol) 1-(1-Benzyl-4-nitro-1H-pyrrol-2-yl)-2,2,2-trichlorethanone werden in 300 ml einer gesättigten Lösung von Ammoniak in THF (hergestellt durch Einleiten von 8.85 g (520 mmol) Ammoniakgas in 300 ml THF) gelöst und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt, mit Diethylether versetzt und ausgerührt.

20 Ausbeute: 11.95 g (98 % d. Th.)

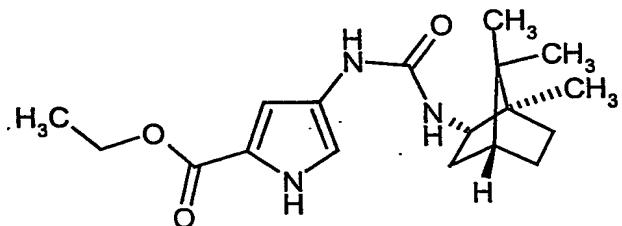
MS (ESI⁺): m/z = 246 (M+H)⁺

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆): δ = 8.3 (d, 1H), 7.9 (s breit, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.4-7.15 (m, 6H), 5.7 (s, 2H) ppm.

AusführungsbeispieleBeispiel 1

4-[{[(1R,2S,4R)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl]amino]-

5 1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester

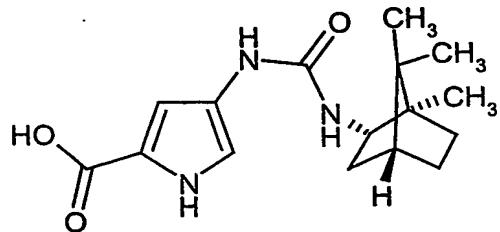


1.47 g (8 mmol) 4-Nitro-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester (Beispiel 2A) werden in
 10 40 ml THF gelöst und mit einer Spatelspitze Raney-Nickel und 3.2 ml (12 mmol)
 25%iger wässriger Hydrazinlösung versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei
 Raumtemperatur wird mit Magnesiumsulfat versetzt, über Kieselgur filtriert und mit
 Ethylacetat nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft, der
 Rückstand unter Argon in 24 ml absolutem DMSO gelöst und mit 3.89 g (24 mmol)
 15 N,N-Carbonyldiimidazol versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur
 werden 0.3 ml Wasser zugegeben, und es wird 10 Minuten gerührt. Dann werden
 1.23 g (8 mmol) R-(+)-Bornylamin zugegeben und 1 h gerührt. Die Reaktionslösung
 wird mit Ethylacetat verdünnt und zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung
 gewaschen. Die organische Phase wird mit 1N Salzsäure und gesättigter Natrium-
 20 hydrogencarbonat-lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im
 Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 15 ml Diethylether gelöst und unter
 Rühren mit 5 ml Cyclohexan versetzt. Die Kristalle werden abgesaugt und
 anschließend in Diethylether 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen
 werden die Kristalle abgesaugt.
 25 Ausbeute: 1.3 g (49 % d. Th.)
 MS (ESI⁺): m/z = 334 (M+H)⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ = 11.4 (s breit, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.0 (d, 1H), 4.2 (q, 2H), 3.95 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.55 – 1.8 (m, 3H), 1.35 – 1.1 (m 2H), 1.3 (tr, 3H), 0.9 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (d, 1H), 0.75 (s, 3H) ppm.

5 Beispiel 2

4-[{[(1R,2S,4R)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl]amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäure



10

333 mg (1 mmol) 4-[{[(1R,2S,4R)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl]amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester (Beispiel 1) werden in 2 ml Ethanol suspendiert und mit 0.24 ml (4 mmol) 45 %iger Natronlauge versetzt. Nach Zugabe von 0.5 ml Wasser wird die Reaktionslösung 20 h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Reaktionslösung wird mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat gewaschen. Die Wasserphase wird mit 1N Salzsäure angesäuert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Diethylether.

20 Ausbeute: 228 mg (75 % d. Th.)

MS (ESI⁺): m/z = 306 (M+H)⁺

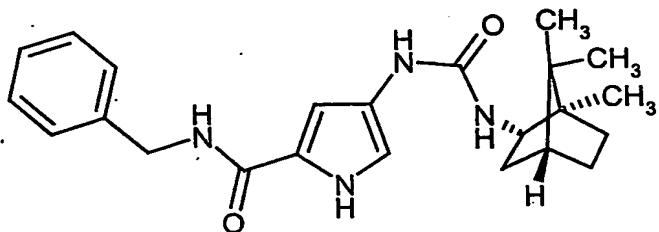
¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆): δ = 12.1 (s breit, 1H), 11.4 (s breit, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.0 (tr, 1H), 6.5 (tr, 1H), 6.0 (d, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.55 – 1.8 (m, 3H), 1.35-1.1 (m 2H), 0.9 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (d, 1H), 0.75 (s, 3H) ppm.

25

Beispiel 3

N-Benzyl-4-[({{(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl)-amino]-1H-pyrrol-2-carboxamid

5



152 mg (0.5 mmol) 4-[({{(1R,2S,4R)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl)amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäure (Beispiel 2) werden in 2 ml
 10 DMF unter Argon gelöst, mit 243 mg (1.5 mmol) N,N-Carbonyldiimidazol versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 0.02 ml Wasser zugegeben und 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von 80 mg (0.75 mmol) Benzylamin wird die Reaktionslösung 16 h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Unter Rühren werden erst 1 ml 1N Salzsäure, dann langsam weitere 3 ml Wasser zugetropft. Die Kristalle
 15 werden abgesaugt.

Ausbeute: 172 mg (87 % d. Th.)

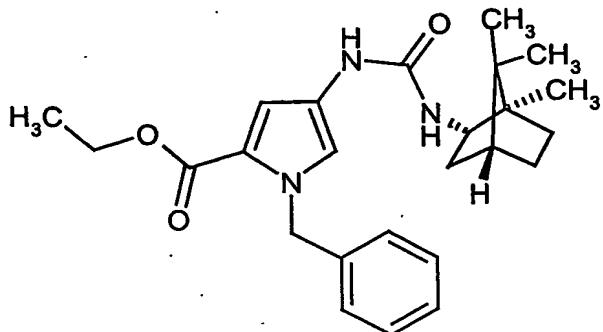
MS (ESI⁺): m/z = 395 (M+H)⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ = 10.95 (s breit, 1H), 8.4 (tr, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.2-7.35 (m, 5H), 6.85 (tr, 1H), 6.6 (tr, 1H), 5.9 (d, 1H), 4.4 (d, 2H), 3.95 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.55 – 1.8 (m, 3H), 1.35-1.1 (m 2H), 0.9 (s, 3 H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (m, 1H), 0.75 (s, 3H) ppm.

Beispiel 4

1-Benzyl-4-[({[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino} carbonyl)-amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester

5



1.67 g (5 mmol) 4-[({[(1R,2S,4R)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}-carbonyl)amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester (Beispiel 1) werden in absolutem DMF gelöst und mit 0.73 g (6.5 mmol) Kalium-tert.-butylat versetzt. Es wird 5 Minuten nachgerührt und danach 1.11 g (6.5 mmol) Benzylbromid zugegeben. Nach dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur werden langsam 3 ml Wasser zugetropft. Die Kristalle werden abgesaugt und mit einer 1:1-Mischung aus Wasser und Methanol nachgewaschen. Die Kristalle werden aus einer Mischung von Ethylacetat und Methanol umkristallisiert.

15

Ausbeute: 1.2 g (57 % d. Th.)

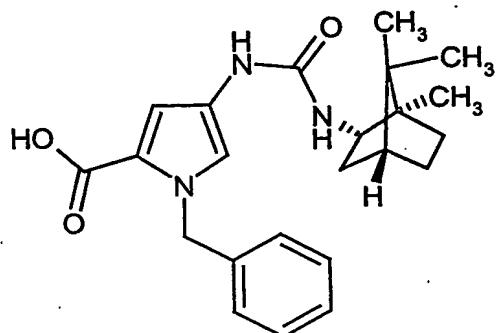
MS (ESI⁺): m/z = 424 (M+H)⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ = 7.9 (s, 1H), 7.2-7.35 (m, 4H), 7.05 (d, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.05 (d, 1H), 5.45 (d, 2H), 4.15 (q, 2H), 3.95 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.55 – 1.8 (m, 3H), 1.35-1.1 (m 2H), 1.2 (tr, 3H), 0.9 (s, 3 H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (m, 1H), 0.75 (s, 3H) ppm.

Beispiel 5

1-Benzyl-4-[({[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl)-amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäure

5



211 mg (0.5 mmol) 1-Benzyl-4-[({[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl)amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester (Beispiel 4) werden in
10 1 ml Ethanol suspendiert und mit 0.24 ml (4 mmol) 45 %iger Natronlauge und 2 ml THF versetzt. Die Reaktionsmischung wird 72 Stunden bei RT gerührt, mit Wasser verdünnt, mit 1N Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat zweimal extrahiert. Nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat wird im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 159 mg (80 % d. Th.)

15

MS (ESI⁺): m/z = 396 (M+H)⁺

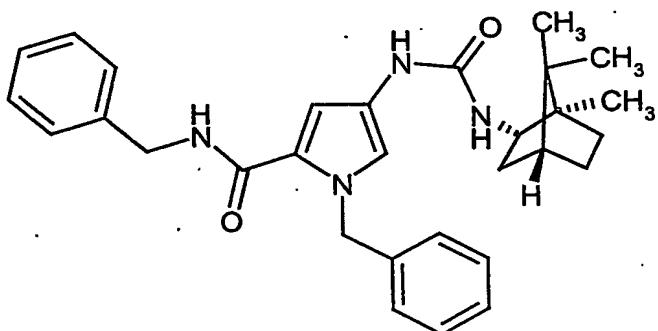
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ = 12.0 (s breit, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.2-7.35 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.6 (tr, 1H), 6.0 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.55 – 1.8 (m, 3H), 1.35-1.1 (m 2H), 0.9 (s, 3 H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (m, 1H), 0.75 (s, 3H) ppm.

20

Beispiel 6

N,1-Dibenzyl-4-[({{(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl)amino]-1H-pyrrol-2-carboxamid

5

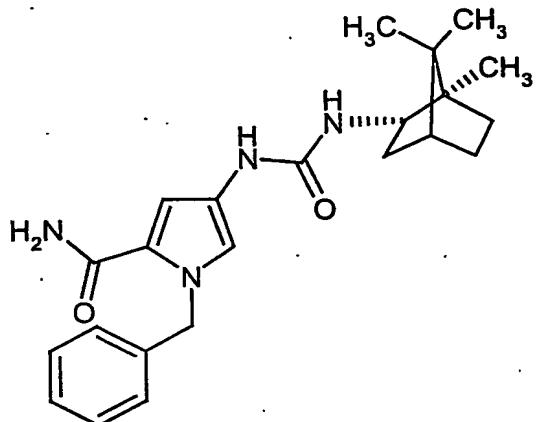


39.5 mg (0.1 mmol) 1-Benzyl-4-[({{(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl)amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäure (Beispiel 5) werden in 0.5 ml
10 DMF unter Argon gelöst, dann 48 mg (0.3 mmol) N,N-Carbonyldiimidazol zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 0.036 ml Wasser zugegeben und weitere 30 Minuten bei RT gerührt. Dann werden 16 mg (0.15 mmol) Benzylamin zugegeben und die Reaktionslösung 24 Stunden bei RT stehen gelassen. Die Reaktionslösung wird filtriert und durch präparative HPLC (Säule: Nucleosil 100-5 C 18 Nautilus, 5 μ m, 20X50 mm, Wellenlänge: 220 nm, 600 μ l Injektionsvolumen, Gradient: A = Wasser + 0,3 % Ameisensäure, B = Acetonitril, 0 min = 10 % B, 2 min = 10% B, 6 min = 90% B, 7 min = 90% B, 7,1 min = 10% B, 8 min = 10% B, Flußrate 25 ml/min) gereinigt. Nach Eindampfen der Produktfraktionen im Vakuum werden 26 mg Produkt erhalten.

15 Ausbeute: 26 mg (54 % d. Th.)
MS (ESI $^+$): m/z = 485 (M+H) $^+$
 1 H-NMR (200MHz, DMSO-d₆): δ = 8.5 (tr, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.2-7.35 (m, 8H), 7.1-7.05 (m, 3H), 6.6 (d, 1H), 6.0 (d, 1H), 5.5 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 3.95 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.55 – 1.8 (m, 3H), 1.35-1.1 (m 2H), 0.9 (s, 3 H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (m, 1H),
20 0.75 (s, 3H) ppm.

Beispiel 7

1-Benzyl-4-[({[(1R,2S)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl)-amino]-1H-pyrrol-2-carboxamid



5

1.00 g (4.1 mmol) 1-Benzyl-4-nitro-1H-pyrrol-2-carboxamid (Beispiel 5A) werden unter Argonschutz in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst, dann wird eine Spatelspitze Raney-Nickel zugeben. Unter Eis-Kühlung werden 784 mg (6.1 mmol) einer 25 % Lösung von Hydrazin in Wasser über eine Spritze zugegeben. Es wird 1 h nachgerührt bis die Wasserstoffentwicklung beendet ist. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan verdünnt und über Kieselgur filtriert. Nachwaschen des Feststoffes, Trocknen des Filtrates mit Magnesiumsulfat und Einengen ergibt einen ölichen Rückstand. Dieser wird in 30 ml DMSO unter Argon aufgenommen, und mit 1.98 g (12.2 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol versetzt. Nach 1 h Rühren bei RT werden zwei Tropfen Wasser zur Zerstörung überschüssigen Imidazolreagenzes zugegeben. Zur Lösung werden 625 mg (4.1 mmol) (R)-(+)-Börnylamin zugeben. Nach 3 Tagen Rühren bei RT wird die Reaktionsmischung durch préparative HPLC Trennung gereinigt (in 3 Portionen, RP18, Gradient: 30 %Acetonitril/70 %Wasser - > 95 %Acetonitril/5 %Wasser). Einengen der Produktfraktionen ergibt nach Trocknen im Vakuum (4 mbar, 60°C) das Zielprodukt.

Ausbeute: 813 mg (51 % d. Th.)

Drehwert: $[\alpha]_{D20} = + 9^\circ$ ($c = 0.28$ g/100 ml, CHCl_3)

MS (ESI+): m/z = 395 (M+H)⁺

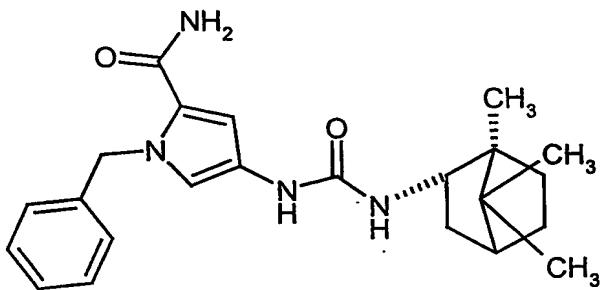
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 7.15 – 7.35 (m, 5H), 6.85 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.3 – 5.6 (m, 4H), 4.75 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 1.6 – 1.8 (m, 2H), 1.3 m(2H), 1.0 (m, 1H), 0.9 (s, 3 H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H), 0.7 (dd, 1H)

5

Beispiel 8

1-Benzyl-4-[(1RS,2SR)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino]carbonyl-amino]-1H-pyrrol-2-carboxamid

10



Synthese analog zu Beispiel 7.

Eingesetztes Amin: (1RS)-Bornylamin

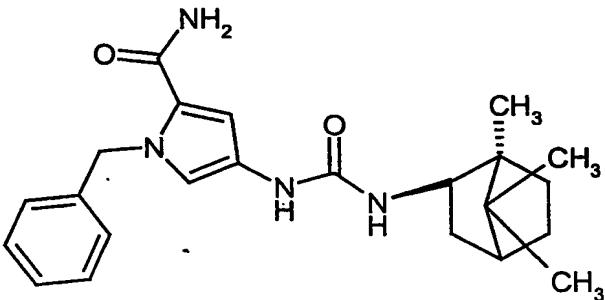
15

Ausbeute: 55 % d. Th.

Beispiel 9

1-Benzyl-4-[({[(1RS,2RS)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl)-amino]-1H-pyrrol-2-carboxamid

5



Synthese analog zu Beispiel 7.

Eingesetztes Amin: (1RS)-Isobornylamin

10 Ausbeute: 32 % d. Th.

Schmp.: 130°C

B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

15 Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

Anti-HCMV- (Anti-Humanes Cytomegalo-Virus) Zytopathogenitätstests

20 Die Testverbindungen werden als 50 millimolare (mM) Lösungen in Dimethylsulfoxid (DMSO) eingesetzt. Ganciclovir, Foscarnet und Cidofovir dienen als Referenzverbindungen. Nach der Zugabe von jeweils 2 µl der 50, 5, 0,5 und 0,05 mM DMSO-Stammlösungen zu je 98 µl Zellkulturmedium in der Reihe 2 A-H in Doppelbestimmung werden 1:2-Verdünnungen mit je 50 µl Medium bis zur Reihe 11 der 96-Well-Platte durchgeführt. Die Wells in den Reihen 1 und 12 enthalten je 50 µl Medium. In die Wells werden dann je 150 µl einer Suspension von 1×10^4 Zellen

25

(humane Vorhautfibroblasten [NHDF]) pipettiert (Reihe 1 = Zellkontrolle) bzw. in die Reihen 2-12 ein Gemisch von HCMV-infizierten und nichtinfizierten NHDF-Zellen (M.O.I. = 0,001 - 0,002), d.h. 1-2 infizierte Zellen auf 1000 nicht-infizierte Zellen. Die Reihe 12 (ohne Substanz) dient als Viruskontrolle. Die End-Testkonzentrationen liegen bei 250 - 0,0005 μ M. Die Platten werden 6 Tage bei 37°C / 5 % CO₂ inkubiert, d.h. bis in den Viruskontrollen alle Zellen infiziert sind (100 % cytopathogener Effekt [CPE]). Die Wells werden dann durch Zugabe eines Gemisches von Formalin und Giemsa's Farbstoff fixiert und gefärbt (30 Minuten), mit aqua bidest. gewaschen und im Trockenschränk bei 50°C getrocknet. Danach werden die Platten mit einem Overhead-Mikroskop (Plaque multiplier der Firma Technomara) visuell ausgewertet.

10 Die folgenden Daten können von den Testplatten ermittelt werden:

15 CC₅₀ (NHDF) = Substanzkonzentration in μ M, bei der im Vergleich zur unbehandelten Zellkontrolle keine sichtbaren cytostatischen Effekte auf die Zellen erkennbar sind;

20 EC₅₀ (HCMV) = Substanzkonzentration in μ M, die den CPE (cytopathischen Effekt) um 50 % im Vergleich zur unbehandelten Viruskontrolle hemmt;
SI (Selektivitätsindex) = CC₅₀ (NHDF) / EC₅₀ (HCMV).

25 Repräsentative in-vitro-Wirkdaten für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle A wiedergegeben:

Tabelle A

Beispiel Nr.	NHDF CC ₅₀ [μM]	HCMV EC ₅₀ [μM]	SI HCMV
3	25	0.06	417
4	12	0.086	139
6	125	0.08	1389
7	35	0.04	875

5 Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von HCMV-Infektionen kann im folgenden Tiermodell gezeigt werden:

HCMV Xenograft-Gelfoam®-Modell

10 Tiere:

3-4 Wochen alte weibliche immundefiziente Mäuse (16-18 g), Fox Chase SCID oder Fox Chase SCID-NOD oder SCID-beige werden von kommerziellen Züchtern (Bomholtgaard, Jackson) bezogen. Die Tiere werden unter sterilen Bedingungen (einschließlich Streu und Futter) in Isolatoren gehalten.

15

Virusanzucht:

Humanes Cytomegalovirus (HCMV), Stamm Davis, wird *in vitro* auf humanen embryonalen Vorhautfibroblasten (NHDF-Zellen) angezüchtet. Nach Infektion der NHDF-Zellen mit einer Multiplizität der Infektion (M.O.I) von 0,01 werden die virusinfizierten Zellen 5-7 Tage später geerntet und in Gegenwart von Minimal Essential Medium (MEM), 10 % foetalem Kälberserum (FKS) mit 10 % DMSO bei -40°C aufbewahrt. Nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehner-schritten erfolgt die Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenter NHDF-Zellen

nach Vitalfärbung mit Neutralrot oder Fixierung und Färbung mit einem Formalin-Giemsa Gemisch (wie unter B. beschrieben).

Vorbereitung der Schwämme, Transplantation, Behandlung und Auswertung:

5 1x1x1 cm große Kollagenschwämme (Gelfoam®; Fa. Peasel & Lorey, Best.-Nr. 407534; K.T. Chong et al., Abstracts of 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, S. 439; P.M. Kraemer et al., Cancer Research 1983, (43): 4822-4827) werden zunächst mit Phosphat-gepufferter Saline (PBS) benetzt, die eingeschlossenen Luftblasen durch Entgasen entfernt und dann in MEM + 10 % FKS aufbewahrt. 1×10^6 virusinfizierte NHDF-Zellen (Infektion mit HCMV-Davis M.O.I = 0.01) werden 3 Stunden nach Infektion abgelöst und in 20 µl MEM, 10 % FKS auf einen feuchten Schwamm getropft. Optional werden nach 12-13 Stunden auf die infizierten Schwämme 5 ng/µl basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) in 25 µl PBS / 0,1% BSA / 1 mM DTT aufgebracht und 1 Stunde inkubiert.

10 15 Zur Transplantation werden die immundefizienten Mäuse mit Avertin oder einem Gemisch aus Azepromazin-Xylazin und Ketamin narkotisiert, das Rückenfell mit Hilfe eines Trockenrasierers entfernt, die Oberhaut 1-2 cm geöffnet, entlastet und die feuchten Schwämme unter die Rückenhaut transplantiert. Die Operationswunde wird mit Gewebekleber verschlossen. 24 Stunden nach der Transplantation werden die Mäuse über einen Zeitraum von 8 Tagen dreimal täglich (7.00 Uhr und 14.00 Uhr und 19.00 Uhr), zweimal täglich (8.00 Uhr und 17.00 Uhr), oder einmal täglich (14.00 Uhr) peroral mit Substanz behandelt. Die Dosis beträgt 3 oder 10 oder 30 oder 100 mg/kg Körpergewicht, das Applikationsvolumen 10 ml/kg Körpergewicht. Die Formulierung der Substanzen erfolgt in Form einer 0,5 %igen Tylosesuspension optional mit 2 % DMSO. 9 Tage nach Transplantation und 16 Stunden nach der letzten Substanzapplikation werden die Tiere schmerzlos getötet und der Schwamm entnommen. Die virusinfizierten Zellen werden durch Kollagenaseverdau (330 U / 1,5 ml) aus dem Schwamm freigesetzt und in Gegenwart von MEM, 10 % foetalem Kälberserum, 10 % DMSO bei -140°C aufbewahrt. Die Auswertung erfolgt nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten durch Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenter NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit

20 25 30

Neutralrot oder nach Fixierung und Färbung mit einem Formalin-Giemsa Gemisch (wie unter B. beschrieben). Ermittelt wird die Anzahl infektiöser Viruspartikel nach Substanzbehandlung im Vergleich zur placebobehandelten Kontrollgruppe.

5 **C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen**

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

10 **Tablette:**

Zusammensetzung:

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, 15 Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

20 **Herstellung:**

Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5 %-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

25

Oral applizierbare Suspension:

Zusammensetzung:

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

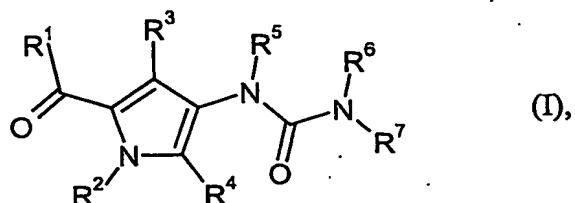
Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

5 Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



5

in welcher

R¹ für -OR⁸ oder -NR⁹R¹⁰ steht,10 R² für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Aryl steht,

15 wobei R² gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R²⁻¹ unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, C₆-C₁₀-Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

20 worin R²⁻¹ gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluoromethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl und C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

25

5

wobei R^2 gleich Aryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{2-2} unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl, Amino, C_1-C_6 -Alkylamino, Aminocarbonyl, C_1-C_6 -Alkylaminocarbonyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, C_6-C_{10} -Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

10

R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl stehen,

15

R^5 und R^6 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl stehen,

R^7 für 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl steht,

20

wobei das Carbocyclyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C_1-C_6 -Alkyl und C_1-C_6 -Alkoxy,

25

R^8 für Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl steht,

wobei R^8 gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{8-1} unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Alkylamino, C_3-C_8 -Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, C_6-C_{10} -Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

30

worin R^{8-1} gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe

bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl und C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

5

R⁹ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht,

10

wobei R⁹ gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten R⁹⁻¹ ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, C₆-C₁₀-Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

15

worin R⁹⁻¹ gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl und C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

20

R¹⁰ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, C₆-C₁₀-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,

25

wobei R¹⁰ gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R¹⁰⁻¹ unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, Aminocarbonyl, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, C₆-C₁₀-Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

30

5

worin R^{10-1} gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl, Amino, C_1-C_6 -Alkylamino, Aminocarbonyl und C_1-C_6 -Alkylaminocarbonyl,

10

wobei R^{10} gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R^{10-2} unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl, Amino, C_1-C_6 -Alkylamino, Aminocarbonyl und C_1-C_6 -Alkylaminocarbonyl,

15

oder

20

R^9 und R^{10} bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 8-gliedrigen Heterocyclus der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann,

25

wobei der Heterocyclus substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl, Amino, C_1-C_6 -Alkylamino, Aminocarbonyl und C_1-C_6 -Alkylaminocarbonyl,

30

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, in welcher

5 R¹ für -OR⁸ oder -NR⁹R¹⁰ steht,

R² für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht,

10 wobei R² gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substi-

15 tuenten R²⁻¹ ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₅-C₇-Cyclo-

20 alkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges

Heteroaryl,

worin R²⁻¹ gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Phenyl oder

15 Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substi-

tuenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe

bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluor-

20 methyl, Trifluormethoxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hy-

droxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁-C₆-Alkyl-

25 amino, Aminocarbonyl und C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

R³ und R⁴ für Wasserstoff stehen,

R⁵ und R⁶ für Wasserstoff stehen,

25 R⁷ für 6- bis 8-gliedriges Carbocyclyl steht,

wobei R⁷ gleich Carbocyclyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2, 3 oder
4 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe
bestehend C₁-C₆-Alkyl,

30

R⁸ für C₁-C₄-Alkyl steht,

wobei R^8 gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten R^{8-1} unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino und C_1-C_6 -Alkoxy,

5

R^9 für Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl steht,

10

wobei R^9 gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten R^{9-1} ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C_1-C_6 -Alkoxy und Amino,

und

15

R^{10} für Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl steht,

20

wobei R^{10} gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten R^{10-1} ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_5-C_7 -Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl,

25

worin R^{10-1} gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Phenyl oder Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl, Amino, C_1-C_6 -Alkylamino, Aminocarbonyl und C_1-C_6 -Alkylaminocarbonyl.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, in welcher

10 R¹ für -OR⁸ oder -NR⁹R¹⁰ steht,

5 R² für Wasserstoff oder Benzyl steht,

R³ und R⁴ für Wasserstoff stehen,

R⁵ und R⁶ für Wasserstoff stehen,

10 R⁷ für Bicyclo[2.2.1]heptyl steht,

wobei Bicyclo[2.2.1]heptyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2, 3 oder 4
Methyl-Gruppen,

15 R⁸ für Methyl oder Ethyl steht,

R⁹ für Wasserstoff steht,

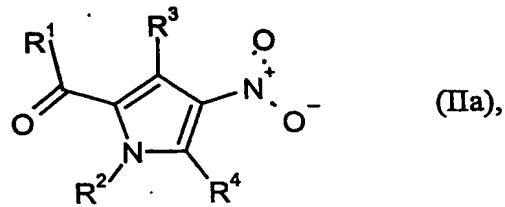
20 und

R¹⁰ für Wasserstoff oder Benzyl steht.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch
25 1, dadurch gekennzeichnet, dass

nach Verfahren [A]

Verbindungen der Formel



in welcher

5 R¹ für -OR⁸ steht,

R⁸ für das für R⁸ in Formel (I) angegebene, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl steht, und

10 R², R³ und R⁴ die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben,

in der ersten Stufe mit einem Reduktionsmittel,

in der zweiten Stufe gegebenenfalls mit Verbindungen der Formel

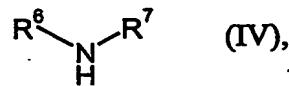
15 X¹-R⁵ (III),

in welcher

20 R⁵ die oben angegebene Bedeutung hat, und

X¹ für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, steht

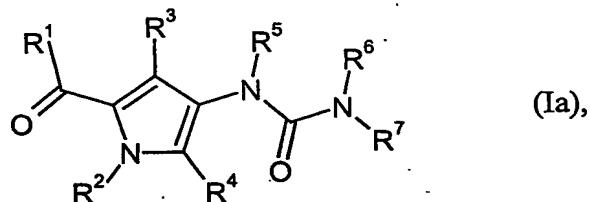
25 und in der dritten Stufe in Gegenwart eines Kohlensäurederivates mit
Verbindungen der Formel



in welcher

5 R^6 und R^7 die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben,

zu Verbindungen der Formel



10

in welcher

R^1 für $-\text{OR}^8$ steht,

15 R^8 die gleiche Bedeutung wie in Formel (IIa) hat, und

$\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$ und R^7 die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben,

umgesetzt werden,

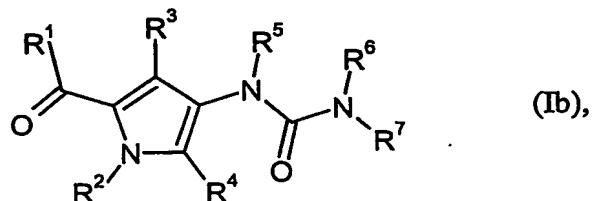
20

oder

nach Verfahren [B]

25 Verbindungen der Formel (Ia) in welcher R^8 für Methyl oder Ethyl steht,

in Gegenwart von Basen zu Verbindungen der Formel



5

in welcher

R^1 für $-OR^8$ steht,

R^8 für Wasserstoff steht, und

10

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7 die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben,

umgesetzt werden,

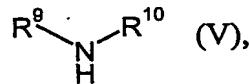
15

oder

nach Verfahren [C]

Verbindungen der Formel (Ib) mit Verbindungen der Formel

20

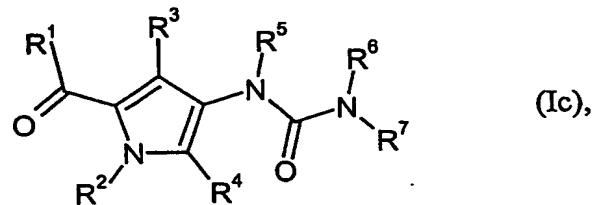


in welcher

25

R^9 und R^{10} die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben,

in Gegenwart von Dehydratisierungsreagenzien zu Verbindungen der Formel



5

in welcher

R^1 für $-NR^9R^{10}$ steht, und

10

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^9$ und R^{10} die gleiche Bedeutung wie in Formel (I)
haben,

umgesetzt werden,

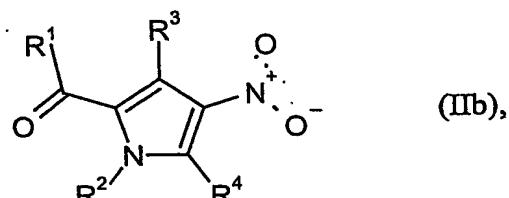
oder

15

nach Verfahren [D]

Verbindungen der Formel

20



in welcher

R^1 für $-NR^9R^{10}$ steht, und

R^2, R^3, R^4, R^9 und R^{10} die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben,

in der ersten Stufe mit einem Reduktionsmittel,

5

in der zweiten Stufe gegebenenfalls mit Verbindungen der Formel (III)

und in der dritten Stufe in Gegenwart eines Kohlensäurederivates mit Verbindungen der Formel (IV)

10

zu Verbindungen der Formel (Ic) umgesetzt werden.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

15

6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, pharmazeutisch unbedenklichen Trägerstoff oder sonstigen Exzipienten.

20

7. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Virusinfektionen.

25

8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Virusinfektion eine Infektion mit dem humanen Cytomegalovirus (HCMV) oder einem anderen Vertreter der Gruppe der Herpesviridae ist.

30

9. Arzneimittel nach Anspruch 6 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Virusinfektionen.

10. Verfahren zur Bekämpfung von Virusinfektionen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antiviral wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3.

Substituierte Pyrrole

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Erfindung betrifft substituierte Pyrrole und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegaloviren.